

5640
Translation
09600895

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

10T

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference H24600.2WO-PH/LJ	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/00185	International filing date (day/month/year) 29 January 1999 (29.01.99)	Priority date (day/month/year) 29 January 1998 (29.01.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C08F 287/00		
Applicant VIRSOL		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 August 1999 (17.08.99)	Date of completion of this report 11 November 1999 (11.11.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/00185

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-27, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.

☒ the claims, Nos. 1-10, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO 96 25954 A

D2: EP-A-0 583 955 (cited in the application)

- Document D2, which is considered to be the closest prior art, discloses (cf. Claims 1 and 2) copolymers comprising at least one hydrophilic sequence and at least one hydrophobic sequence from which the subject matter of Claim 1 differs in that said hydrophobic sequence is based on units having general formula (I).

The subject matter of Claim 1 is, therefore, novel (PCT Article 33(2)).

- The problem that the present invention aims to solve, which is set forth on page 1, line 26 to page 2, line 2 of the application, is, therefore, that of synthesising a family of biocompatible and biodegradable surface-active copolymers using a bioerosion mechanism which does not substantially modify the degree of polymerisation of said copolymer (contrary to the copolymer according to D2, wherein biodegradability is accompanied by a

THIS PAGE BLANK (USPTO)

break in the main chain).

The solution to this problem proposed in Claim 1 of the present application is considered to involve an inventive step (PCT Article 33(3)), since neither of documents D1 and D2 includes a teaching that would lead a person skilled in the art, when confronted with the stated problem, to modify copolymers according to D2 so as to produce the copolymers claimed in the present application.

3. The copolymers of Claims 2 to 7 and the uses specified in Claims 8 to 10 depend upon Claim 1 and, therefore, also fulfil, as such, the PCT requirements relating to novelty and inventive step.
4. The subject matter of Claims 1 to 10 is considered to be industrially applicable (PCT Article 33(4)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. The EP patent number cited on page 5, line 23, is incorrect and should be replaced by the number "283364".
2. The block copolymer prepared in examples 2A and 2B (by mixing MM 2.1.2/MM 3.3; 2/2) do not form part of the copolymers for which protection is sought in independent Claim 1 (and are not, therefore, copolymers according to the invention, contrary to what is indicated in these examples), because their hydrophobic sequences are statistical copolymers which mainly consist of units derived from monomer MM 3.3 and **do not, therefore, mainly** consist (cf. page 3, lines 13 to 17) of units having formula (I) as required in said first claim.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 15 NOV 1999

WIPO PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire H24600.2WO-PH/LJ	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/00185	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29/01/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 29/01/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C08F287/00		
Déposant VIRSOL et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 17/08/1999	Date d'achèvement du présent rapport 11. 11. 99
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Hollender, C N° de téléphone +49 89 2399 8165 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/00185

I. Bas du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-27 version initiale

Revendications, N°:

1-10 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/00185

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO 96 25954 A

D2: EP-A-0 583 955 (cité dans la demande).

1. Le document D2, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, divulgue (cf. revendications 1-2) des copolymères du type comportant au moins une séquence présentant un caractère hydrophile et au moins une séquence présentant un caractère hydrophobe dont l'objet de la revendication 1 diffère en ce que ladite séquence à caractère hydrophobe est à base d'unités répondant à la formule générale (I).
L'objet de la revendication 1 est donc nouveau (article 33(2) PCT).
2. Le problème que la présente invention se propose de résoudre et qui est énoncé de la page 1, ligne 26 à la page 2, ligne 2 de la demande consiste donc à synthétiser une famille de copolymères tensioactifs biocompatibles et biodégradables par un mécanisme de bioérosion qui ne modifie pas sensiblement le degré de polymérisation dudit copolymère (contrairement au copolymère selon D2 dont la biodégradabilité s'accompagne d'une coupure de la chaîne principale). La solution de ce problème proposée dans la revendication 1 de la présente demande est considérée comme impliquant une activité inventive (article 33(3) PCT), car aucun des documents D1 et D2 ne comporte un enseignement qui inciterait l'homme du métier, confronté au problème qu'il s'agit de résoudre, à modifier les copolymères selon D2 de manière à aboutir à ceux revendiqués dans la présente demande.
3. Les copolymères des revendications 2 à 7 et les utilisations spécifiées dans les revendications 8 à 10 dépendent de la revendication 1 et satisfont donc également, en tant que telles, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la nouveauté et l'activité inventive.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4. L'objet des revendications 1-10 est considéré comme étant susceptible d'application industrielle (article 33(4) PCT).

Concernant le point VII**Irrégularités dans la demande internationale**

1. Le numéro du brevet EP cité à la page 5, ligne 23, est erroné et devrait être remplacé par le numéro "283364".
2. Les copolymères à blocs préparés dans les exemples 2A et 2B (cas du mélange MM 2.1.2/MM 3.3; 2/2) ne font pas partie de ceux dont la protection est recherchée dans la revendication 1 indépendante (et ne sont donc pas des copolymères selon l'invention, contrairement à ce qui est indiqué dans ces exemples) car leurs séquences à caractère hydrophobe sont des copolymères statistiques qui sont majoritairement constitués d'unités dérivés du monomère MM 3.3 et ***ne sont donc pas majoritairement*** (cf. page 3, lignes 13-17) constitués d'unités répondant à la formule (I) comme cela est requis dans ladite première revendication.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 18 octobre 1999 (18.10.99)	Référence du dossier du déposant ou du mandataire H24600PH2FD
Demande internationale no PCT/FR99/00185	Date de priorité (jour/mois/année) 29 janvier 1998 (29.01.98)
Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 janvier 1999 (29.01.99)	
Déposant BRU-MAGNIEZ, Nicole etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

17 août 1999 (17.08.99)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Diana Nissen no de téléphone: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire H24600PH2FD	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 99/ 00185	Date du dépôt international(jour/mois/année) 29/01/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 29/01/1998
Déposant VIRSOL et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 2 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des **dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C08F 287/00, 297/02, 283/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/38898
		(43) Date de publication internationale: 5 août 1999 (05.08.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00185

(22) Date de dépôt international: 29 janvier 1999 (29.01.99)

(30) Données relatives à la priorité:
98/01001 29 janvier 1998 (29.01.98) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): VIRSOL
[FR/FR]; 46, rue Boissière, F-75116 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRU-MAGNIEZ, Nicole [FR/FR]; 24-26, avenue Raphaël, F-75016 Paris (FR). LARRAS, Virginie [FR/FR]; 7, place des Tonneliers, F-68100 Mulhouse (FR). RIESS, Gérard [FR/FR]; 31, rue du Meunier, F-68200 Mulhouse (FR). BRETON, Pascal [FR/FR]; La Taille Haute - R.D. 13, F-45510 Tigry (FR). COUVREUR, Patrick [BE/FR]; 1 bis, rue du Lac Léman, F-91140 Villebon sur Yvette (FR). ROQUES-CARMES, Claude [FR/FR]; 3, chemin de la Barre aux Chevaux, F-25000 Besançon (FR).

(74) Mandataires: HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

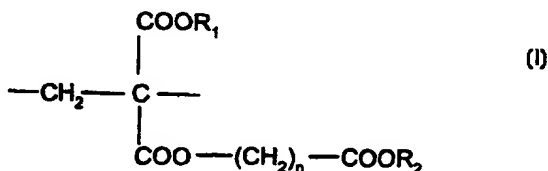
(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL SURFACTANT COPOLYMERS BASED ON METHYLIDENE MALONATE

(54) Titre: NOUVEAUX COPOLYMERES TENSIOACTIFS A BASE DE METHYLIDENE MALONATE



(57) Abstract

The invention generally concerns a novel family of biocompatible surfactant copolymers having a wide range of uses, in particular in pharmaceuticals and for synthesising substances in dispersed state and for surface treatment of materials or biomaterials. Said copolymers are characterised in that they comprise a hydrophobic sequence constituted by: either a homopolymer consisting of recurrent units corresponding to the general formula (I) in which: R₁ represents a C₁-C₆ alkyl group or a (CH₂)_m - COOR₃ group wherein m is an integer between 1 and 5 and R₃ represents a C₁-C₆ alkyl group; R₂ represents a C₁-C₆ alkyl group; and n is an integer between 1 and 5; or a statistic copolymer consisting of different recurrent units corresponding to formula (I) as defined above; or finally a statistic copolymer consisting for the major part of units corresponding to formula (I) as defined above.

(57) Abrégé

La présente invention concerne généralement une nouvelle famille de copolymères tensioactifs biocompatibles présentant un large spectre d'utilisations, notamment dans le domaine pharmaceutique et pour la synthèse de matériaux à l'état dispersé ainsi que le traitement de surface de matériaux ou biomatériaux. Selon l'invention, ces copolymères sont caractérisés en ce qu'ils comportent une séquence à caractère hydrophobe formée: soit d'un homopolymère constitué d'unités récurrentes répondant à la formule générale (I) dans laquelle: R₁ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe (CH₂)_m - COOR₃ dans lequel m est un nombre entier compris entre 1 et 5 et R₃ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone; R₂ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone; et n est un nombre entier compris entre 1 et 5; soit d'un copolymère statistique constitué d'unités récurrentes différentes répondant à la formule (I) telle que définie précédemment; soit enfin d'un copolymère statistique majoritairement constitué d'unités répondant à la formule (I) telle que définie précédemment.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Nouveaux copolymères tensioactifs à base de méthylidène malonate.

La présente invention concerne généralement une nouvelle famille de copolymères tensioactifs biocompatibles présentant un large spectre d'utilisations, notamment dans le domaine pharmaceutique et pour la synthèse de matériaux à l'état dispersé ainsi que le traitement de surface de matériaux ou biomatériaux.

L'invention a plus particulièrement pour objet des copolymères biocompatibles tensioactifs comportant une ou plusieurs séquences à caractère hydrophobe constituées majoritairement d'unités récurrentes ou non répondant à la formule générale définie ci-après, formant en particulier un poly(méthylidène malonate).

On connaît depuis longtemps des copolymères tensioactifs formés d'une ou plusieurs séquences présentant un caractère hydrophile et une ou plusieurs séquences présentant un caractère hydrophobe.

En particulier, les produits constitués de séquences polyoxyéthylène à caractère hydrophile et de séquences polyoxypropylène à caractère hydrophobe et commercialisés sous la dénomination PLURONIC® sont couramment utilisés pour la préparation de compositions à usage cosmétique ou pharmaceutique.

Le principal inconvénient de ces copolymères provient du fait qu'ils ne comportent aucune séquence biodégradable.

Des copolymères tensioactifs comportant des séquences biodégradables ont déjà été décrits par exemple dans le document EP 583955. Il s'agit de copolymères à blocs contenant des unités d'oxyde d'éthylène et des unités dérivées d'acides aminés en tant que séquences hydrophobes.

La biodégradabilité de ces copolymères connus s'accompagne d'une coupure de la chaîne principale.

Il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, une nouvelle famille de copolymères tensioactifs biocompatibles et biodégradables par un mécanisme de bioérosion qui ne modifie pas sensiblement le degré de polymérisation dudit copolymère.

Plus précisément, les copolymères conformes à l'invention sont susceptibles de se dégrader par voie chimique ou biochimique par coupure des substituants latéraux constituant les séquences à caractère hydrophobe et cette bioérosion s'accompagne avantageusement du passage d'un copolymère présentant les

caractéristiques d'un tensioactif à un copolymère entièrement hydrophile de même degré de polymérisation que le polymère de départ.

Les copolymères conformes à la présente invention présentent de très nombreux avantages par rapport aux copolymères tensioactifs connus à ce jour, qui résultent de la structure chimique particulière de leurs séquences à caractère hydrophobe.

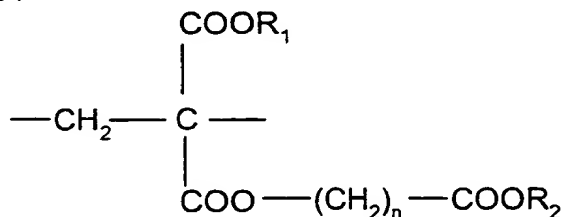
Ces séquences permettent notamment de fournir des copolymères présentant des structures variées, à blocs ou greffées, ces dernières étant difficilement accessibles dans le cas des copolymères décrits par exemple dans le document EP 583 955.

La grande réactivité, aussi bien en polymérisation anionique que radicalaire, des monomères utilisés pour réaliser ces séquences à caractère hydrophobe facilite l'ajustement des masses moléculaires de ces séquences et par conséquent des propriétés des copolymères.

Enfin, les copolymères conformes à la présente invention présentent, selon la structure chimique de leurs séquences à caractère hydrophobe, des cinétiques de dégradation variées et conviennent donc à un large spectre d'applications.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente demande vise à couvrir des copolymères biocompatibles du type comportant au moins une séquence présentant un caractère hydrophile et au moins une séquence présentant un caractère hydrophobe, caractérisés en ce que ladite séquence à caractère hydrophobe est formée :

- soit d'un homopolymère constitué d'unités récurrentes répondant à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- R₁ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe (CH₂)_m - COOR₃ dans lequel m est un nombre entier compris entre 1 et 5 et R₃ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

- R₂ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; et
- n est un nombre entier compris entre 1 et 5 ;
- soit d'un copolymère statistique constitué d'unités récurrentes différentes répondant à la formule (I) telle que définie précédemment ;
- 5 - soit enfin d'un copolymère statistique majoritairement constitué d'unités répondant à la formule (I) telle que définie précédemment.

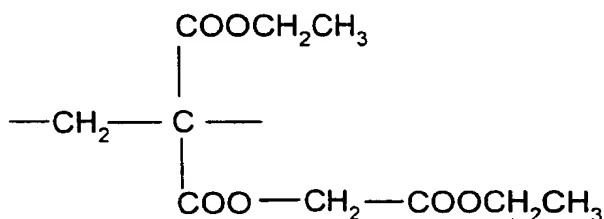
Avantageusement, la séquence à caractère hydrophobe précitée sera formée d'un homopolymère constitué d'unités récurrentes répondant à la formule (I) telle que définie précédemment.

- 10 Sans sortir du cadre de l'invention, cette séquence à caractère hydrophobe peut être également formée d'un copolymère statistique constitué d'unités récurrentes différentes répondant à la formule (I) telle que définie précédemment ou bien encore d'un copolymère statistique majoritairement constitué d'unités
- 15 pour au moins 50 %, exprimé en proportion molaire, de telles unités, les autres unités pouvant être formées de monomères acryliques, vinyliques, maloniques copolymérisables avec les unités méthylidène malonate de formule (I).

- Selon un mode de réalisation actuellement préféré de l'invention, la séquence à caractère hydrophobe précitée est constituée d'unités récurrentes
- 20 répondant à la formule générale (I) précitée dans laquelle :

R₁ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
 R₂ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; et
 n est un nombre égal à 1.

- Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, la
- 25 séquence à caractère hydrophobe précitée est formée d'un homopolymère constitué d'unités récurrentes répondant à la formule :



Selon une caractéristique particulière, la séquence à caractère hydrophile des copolymères biocompatibles conformes à la présente invention est choisie parmi un poly(oxyéthylène), un poly(alcoolvinylique), une poly(vinylpyrrolidone), un poly(N-2 hydroxypropyl méthacrylamide), un poly(hydroxyéthyl méthacrylate),
5 un poly(amino acide) hydrophile tel qu'une polylysine, un polysaccharide, et sera de préférence constituée d'un poly(oxyéthylène).

Les copolymères conformes à la présente invention peuvent présenter des structures variées, à blocs ou greffées.

10 Ces copolymères peuvent être caractérisés de façon générale :

- par une teneur pondérale en séquences à caractère hydrophobe comprise entre 5 et 95 %, de préférence entre 10 et 90 % ;

- par une masse molaire totale des séquences à caractère hydrophobe comprise entre 1.000 et 80.000 g/mol, et de préférence entre 1.000 et 50.000 g/mol.

15

Les copolymères conformes à la présente invention peuvent être préparés par des techniques de polymérisation classiques bien connues de l'homme de métier.

20 Parmi ces techniques, on utilisera de préférence la polymérisation par voie anionique, la polymérisation par voie radicalaire, ou encore la technique de couplage des séquences précurseurs du copolymère, ces séquences ayant été au préalable fonctionnalisées en bout de chaîne de façon adéquate.

La polymérisation par voie anionique convient plus particulièrement à la préparation de copolymères à blocs.

25 Elle comporte l'addition séquentielle des monomères et permet d'obtenir des copolymères de structure parfaitement définie, les quantités d'amorceurs et de monomères engagés permettant de contrôler le degré de polymérisation de chacune des séquences.

Un copolymère à blocs peut être ainsi obtenu :

30 - soit par polymérisation anionique d'un premier monomère et réaction sur la chaîne en croissance d'un second monomère ;

- soit par activation d'un polymère précurseur qui servira d'amorceur à la polymérisation d'un second monomère.

Les agents d'amorçage susceptibles d'être utilisés dans le cadre de ces polymérisations par voie anionique seront généralement :

- d'une part, les dérivés organométalliques comme le butyllithium et en particulier le diphénylhexyllithium ;

5 - d'autre part, des alcoolates et en particulier les alcoolates macromoléculaires tel qu'un alcoolate de POE qui peuvent être générés par activation d'une fonction hydroxy à l'aide de cumylpotassium, de diphénylméthylpotassium, de naphthalène potassium.

10 La polymérisation par voie anionique sera généralement réalisée dans un solvant compatible avec les diverses séquences du copolymère.

15 Dans le cas où la séquence à caractère hydrophile est constituée d'un poly(oxyéthylène) et la séquence à caractère hydrophobe est constituée d'un poly(méthylidène malonate), les copolymères à blocs selon l'invention seront préparés de préférence par polymérisation anionique successive de l'oxyde d'éthylène puis du méthylidène malonate ou par activation d'un précurseur polyoxyéthyléné monohydroxylé commercial et polymérisation anionique subséquente de la séquence poly(méthylidène malonate).

20 D'une façon générale, on utilisera de préférence le tétrahydrofurane comme solvant de polymérisation, ce produit permettant de travailler en milieu homogène et influençant favorablement la cinétique de polymérisation.

25 En ce qui concerne les monomères de départ, les méthylidène malonate pourront être préparés par exemple en suivant le procédé décrit dans le brevet EP 283346 correspondant aux brevets US 4 931 584 et US 5 142 098 incorporés ici par référence, et seront généralement dégazés sous vide de pompe à palettes jusqu'à poids constant pour éliminer l'inhibiteur de polymérisation (SO_2).

Les monomères utilisés pour la préparation des séquences hydrophiles seront généralement des produits commerciaux.

La technique de couplage convient également plus particulièrement à la préparation de copolymères à blocs.

30 Cette réaction est généralement réalisée à partir d'homopolymères présynthétisés et fonctionnalisés, en présence d'un agent de couplage et éventuellement d'un agent d'activation, dans un solvant approprié.

Dans le cas de la préparation des copolymères préférés selon l'invention, dont la séquence hydrophile est constituée d'un poly(oxyéthylène) et la séquence hydrophobe est constituée d'un poly(méthylidène malonate), on utilisera avantageusement un homopolymère du poly(oxyéthylène) fonctionnalisé par un
5 groupement α -carboxy et un homopolymère du poly(méthylidène malonate) fonctionnalisé par un groupement α -hydroxy.

L'homopolymère du poly(oxyéthylène) fonctionnalisé par un groupement α -carboxy peut être obtenu par exemple par transformation par l'anhydride succinique d'un poly(oxyéthylène) fonctionnalisé par un groupement α -hydroxy
10 commercial.

L'homopolymère du poly(méthylidène malonate) fonctionnalisé par un groupement α -hydroxy peut être obtenu directement par synthèse anionique en milieu aqueux ou par synthèse anionique dans un solvant en utilisant une solution aqueuse de soude comme amorceur de la polymérisation.

15 En tant qu'agent de couplage particulièrement adapté à cette polymérisation, on utilisera avantageusement le dicyclohexylcarbodiimide (DCCI).

La réaction de couplage peut être éventuellement activée par catalyse basique et se déroulera généralement dans un solvant compatible avec les homopolymères, comme en particulier le dichlorométhane dans le cas particulier
20 des copolymères préférés de l'invention.

La polymérisation par voie radicalaire convient plus particulièrement à la préparation de copolymères greffés.

Cette polymérisation est généralement réalisée à partir d'un macromonomère, c'est à dire d'un oligomère portant à l'une de ses extrémités un
25 groupement éthylénique polymérisable par voie radicalaire et susceptible de réagir avec un monomère pour former un copolymère à structure greffée.

Cette polymérisation sera généralement réalisée en présence d'un amorceur dans un solvant approprié.

Dans le cas de la préparation des copolymères préférés selon l'invention, dont la séquence hydrophile est constituée d'un poly(oxyéthylène) divers
30 macromonomères fonctionnalisés pourront être utilisés.

On préférera plus particulièrement utiliser un macromonomère de poly(oxyéthylène) fonctionnalisé par un groupement méthacryloyle.

Un tel produit peut être commercial (Aldrich) et sera constitué par exemple d'une chaîne de poly(oxyéthylène) de masse molaire comprise entre 308 et 440 g/mol, ou sera préparé à partir d'un poly(éthylèneglycol)monométhyléther commercial par couplage avec l'acide méthacrylique dans le dichlorométhane pour
5 former une fonction terminale méthoxy.

On peut encore préparer un tel macromonomère par activation d'un poly(oxyéthylène) et réaction subséquente sur le chlorure de méthacryloyle.

Les copolymères à structures greffées selon l'invention, peuvent également être préparés par transestérification d'un poly(oxyéthylène) monométhyléther sur
10 des chaînes latérales esters d'un poly(méthylidène malonate) pré-synthétisé.

Cette transestérification sera généralement réalisée avec de l'alcool en présence d'un catalyseur à température élevée.

D'une façon générale, les copolymères conformes à la présente invention ont un large spectre d'applications en tant que tensioactifs.

15 Ces copolymères permettent en particulier de réduire la tension superficielle de l'eau et la tension interfaciale d'un système eau-solvant organique non miscible à l'eau.

Ces copolymères permettent encore de préparer des systèmes micellaires en milieu aqueux, notamment utiles comme vecteurs de principes actifs.

20 Ces copolymères permettent également de préparer ou de stabiliser des émulsions simples de type eau-dans-huile ou huile-dans-eau.

Ces copolymères permettent encore d'encapsuler des substances actives variées, en particulier les substances à usage thérapeutique.

25 Les copolymères conformes à la présente invention trouvent encore application comme colloïdes protecteurs pour la stabilisation de nano particules.

Ils seront particulièrement utiles lorsque ces particules sont réalisées à partir de polymères comportant des unités récurrentes identiques à celles de leurs séquences à caractère hydrophobe, ce qui facilite comme on le comprend, l'ancrage du copolymère en surface de ces particules tout en leur conférant un
30 caractère biocompatible et hydrophile du fait de la présence dans ledit copolymère d'au moins une séquence hydrophile biocompatible.

Les copolymères conformes à l'invention peuvent également être utilisés comme agents de traitement de surface de matériaux ou de biomatériaux en particulier pour conférer un caractère hydrophile aux surfaces traitées par ancrage desdits copolymères ou pour minimiser l'adhésion interfaciale avec des tissus animaux, des cellules ou des biomolécules, lorsque ces matériaux ou biomatériaux sont susceptibles d'entrer en contact avec lesdites cellules ou biomolécules.

Les copolymères conformes à la présente invention peuvent également être utilisés pour la fabrication de particules susceptibles d'être utilisées comme agents de contraste.

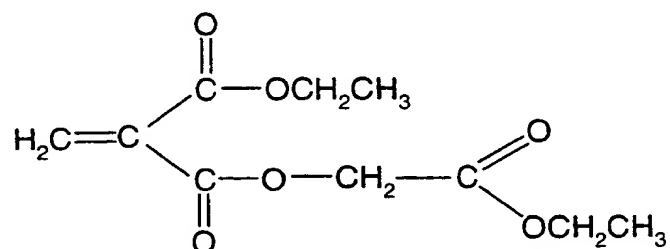
Les copolymères conformes à la présente invention peuvent encore être utilisés comme matériaux biocompatibles, par exemple sous forme de films ou de pièces moulées, ainsi que pour le traitement de surface de structures implantaires et pour minimiser ou favoriser les mécanismes d'adsorption interfaciaux.

La présente invention va maintenant être illustrée par les exemples non limitatifs suivants. Dans ces exemples, les abréviations suivantes ont été utilisées :

OE : oxyde d'éthylène

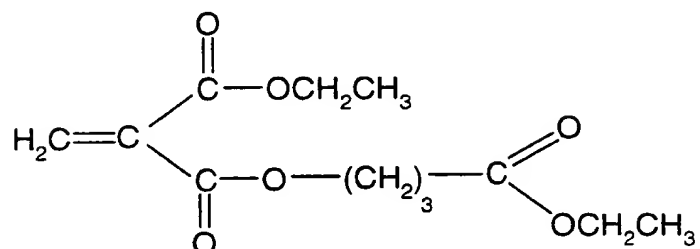
POE : poly(oxyéthylène)

MM 2.1.2 : méthylidène malonate répondant à la formule :

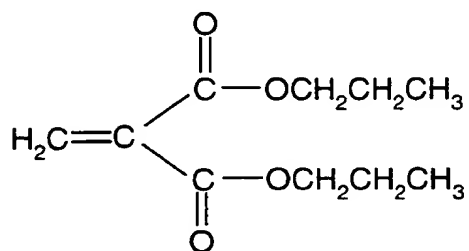


encore dénommé : 1-éthoxycarbonyl-1-éthoxycarbonylméthylène-oxy-carbonyléthène

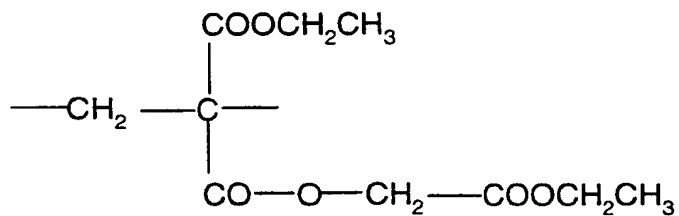
MM 2.3.2 :méthylidène malonate répondant à la formule :



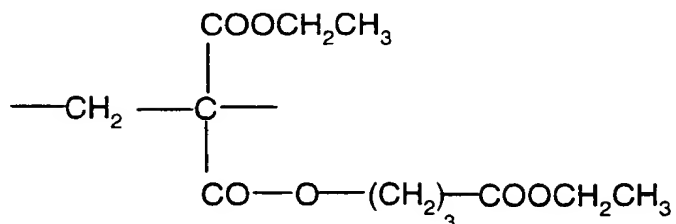
5 **MM 3.3** : méthylidène malonate répondant à la formule :



10 **PMM 2.1.2** : polymère constitué d'unités monomères récurrentes
répondant à la formule

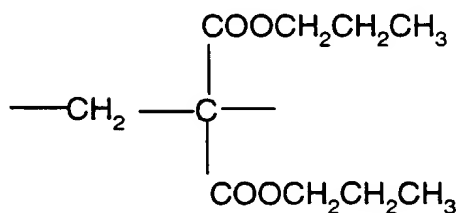


PMM 2.3.2 : polymère constitué d'unités monomères récurrentes répondant à la formule



5

PMM 3.3 : polymère constitué d'unités monomères récurrentes répondant à la formule



10

THF : Tétrahydrofurane

I.P. : Indice de polymolécularité

DCCI : Dicyclohexylcarbodiimide

DMAP : Diméthylaminopyridine

PEG : Polyéthylène glycol

20

Exemple 1 : Préparation d'un copolymère à blocs selon l'invention par voie anionique

Un copolymère à blocs POE-PMM 2.1.2 a été obtenu par polymérisation successive des deux monomères en commençant par la préparation du bloc POE, par la mise en oeuvre du protocole expérimental suivant.

25

Le réacteur dans lequel est effectué la polymérisation (250 ml) est raccordé à une rampe à vide permettant de travailler sous vide poussé et de s'affranchir des impuretés protiques.

5 Le solvant (THF, 150 ml) purifié de toute trace d'humidité est cryodistillé dans le réacteur à - 70°C.

L'amorceur (Terbutanolate de potassium (0.1N/THF) ; 10 ml) est ensuite ajouté à l'aide d'une seringue au travers d'un septum.

L'oxyde d'éthylène (5 g) est alors introduit par cryodistillation.

10 La polymérisation s'effectue à température ambiante pendant 48 heures. Après cette durée, un prélèvement permet de contrôler, par chromatographie par perméation de gel, la masse molaire (4.000 g/mol) et l'indice de polymolécularité (1.13) de la première séquence.

15 Le MM 2.1.2 (0,5 ml) fraîchement dégazé sous vide pour enlever le SO₂ utilisé comme inhibiteur de polymérisation, est alors rajouté rapidement et en une seule fois à température ambiante.

Après 5 heures, le copolymère est désactivé par ajout de méthanol et précipité dans l'éther diéthylique.

5 motifs dérivés de MM 2.1.2 sont fixés au POE, ce qui correspond à une masse molaire pour le PMM 2.1.2 de 1.150 g/mol.

20 L'analyse thermique du copolymère révèle une température de transition vitreuse de - 16°C ainsi qu'un pic de fusion de 45°C ($\Delta H = 117$ J/g).

Exemple 2 : Préparation de copolymères à blocs selon l'invention par voie anionique

25

Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour l'exemple 1.

Les réactifs suivants ont été utilisés :

30 Solvant : THF 100 ml
Oxyde d'éthylène (OE) : 3 g
Amorceur : diphenylméthyle potassium (0.25 N/THF) : 3 ml
MM 2.1.2 : soit 2 ml ou soit 3,2 ml

Le POE synthétisé a une masse molaire de 3.600 g/mol (I.P = 1.12).

L'ajout de la seconde séquence à température ambiante conduit à un copolymère de masse molaire finale de 5.900 g/mol (pour 2 ml de monomère ajouté) et 9.300 g/mol (pour 3,2 ml de monomère ajouté), c'est à dire ayant
5 incorporé respectivement 10 et 25 motifs MM 2.1.2, ce qui correspond à une masse molaire totale pour le PMM 2.1.2 de 2.300 et 5.750 g/mol respectivement.

L'analyse thermique du copolymère permet de mettre en évidence la température de transition vitreuse du copolymère qui est respectivement de -18° C pour le premier copolymère et 6°C pour le second copolymère, ainsi que le pic de
10 fusion aux températures respectives de 33° C et 39°C (ΔH de 53 et 63 J/g).

Exemple 2A : Préparation d'un copolymère à blocs selon l'invention par voie anionique

15 Dans cet exemple, on a préparé un copolymère selon l'invention dont la séquence hydrophobe est formée d'un copolymère statistique constitué d'unités différentes.

20 Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour les exemples 1 et 2.

Les réactifs suivants ont été utilisés :

Solvant : THF, 100 ml
Oxyde d'éthylène (OE) : 4 g
25 Amorceur : diphénylméthylpotassium (0,35M/THF) : 2,9 ml
MM 2.1.2 : 1,5 ml
MM 3.3 : 3 ml.

30 Le POE synthétisé de manière déjà décrite dans les exemples précédents a une masse molaire de 11.000 g/mol (I.P = 1,11).

Le mélange des deux monomères (MM 2.1.2 et MM 3.3) fraîchement dégazés sous vide est alors rapidement rajouté à température ambiante sur la fonction alcoolate du bloc POE.

Après désactivation, le copolymère est précipité dans l'éther diéthylique.

On le sépare de la solution étherée par centrifugation.

Les analyses RMN et GPC indiquent un pourcentage massique respectif de 23,6 % pour le MM 2.1.2 (25 motifs) et 30,6 % pour le MM 3.3 (36 motifs).

L'analyse thermique de ce copolymère met en évidence la température de fusion du POE à 58°C ($\Delta H = 61$ J/g) et une seule température de transition vitreuse à 11°C.

Exemple 2B : Préparation de copolymères à blocs selon l'invention par voie anionique

10

Le protocole expérimental est similaire à celui décrit pour l'exemple 2A.

Les réactifs suivants ont été utilisés :

15

Solvant : THF, 150 ml

Oxyde d'éthylène (OE) : 3 g

Amorceur : diphénylméthylpotassium (0,35M/THF) : 3 ml

Monomères hydrophobes : MM 2.1.2 : 2 ml et MM 3.3 : 1 ml

ou MM 2.1.2 : 2 ml et MM 3.3 : 2 ml

20

La première séquence synthétisée, le POE, a une masse molaire de 9.500 g/mol (I.P = 1.03).

Le mélange des deux monomères est rajouté sur la fonction alcoolate du POE.

25

Après précipitation et récupération du copolymère, sa composition finale est déterminée par analyse RMN.

Dans le cas du mélange (MM 2.1.2/MM 3.3 ; 2/1), le pourcentage massique en MM 2.1.2 incorporé est de 32,2 % (27 motifs) et celui de MM 3.3 est de 19,4 % (19 motifs).

30

Dans le cas du mélange (MM 2.1.2/MM 3.3 ; 2/2), le pourcentage massique en MM 2.1.2 incorporé est de 29,6 % (29 motifs) et de 27,6 % en MM 3.3 (30 motifs).

Exemple 2C : Préparation d'un copolymère à blocs selon l'invention par voie anionique

Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour les exemples 1
5 et 2.

Les réactifs suivants ont été utilisés :

Solvant : THF 100 ml
Oxyde d'éthylène (OE) : 3 g
10 Amorçeur : diphénylméthylpotassium (0,32M/THF) : 2,7 ml
MM 2.3.2 : 2 ml

Le POE, synthétisé de manière classique a une masse molaire de
3.500 g/mol (I.P = 1,10).

15 L'ajout du second monomère, préalablement dilué dans quelques ml de THF anhydre, est alors rapidement ajouté sur l'alcoolate à température ambiante et conduit à un copolymère incorporant 5 motifs MM 2.3.2 correspondant à une masse molaire pour le PMM 2.3.2 de 1.290 g/mol.

20 **Exemple 2D : Préparation de copolymères à blocs selon l'invention par voie anionique**

Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour les exemples
2A et 2B.

25 Les réactifs suivants ont été utilisés :

Solvant : THF 100 ml
Oxyde d'éthylène (OE) : 4 g
30 Amorçeur : diphénylméthylpotassium (0,4M/THF) : 2,5 ml
MM 2.1.2 : 1,5 ml
MM 2.3.2 : 2 ml

Le POE, synthétisé de manière déjà décrite dans les exemples précédents a une masse molaire de 11.000 g/mol (I.P = 1,11).

Le mélange des deux monomères (MM 2.1.2 ET MM 2.3.2) fraîchement dégazés sous vide est alors rapidement rajouté à température ambiante sur la fonction alcoolate du bloc POE.

Après désactivation, le copolymère est précipité dans l'éther diéthylique.

- 5 Les analyses RMN et GPC indiquent un pourcentage massique respectif de 7 % pour le MM 2.1.2 (4 motifs) et 13 % pour le MM 2.3.2 (7 motifs).

Exemple 3 : Préparation d'un copolymère à blocs selon l'invention par voie anionique

10

Un copolymère POE-PMM 2.1.2 a été obtenu par réamorçage d'un précurseur POE préformé de longueur déterminée, puis par réaction de l'alcoolate obtenu sur le méthylidène malonate, par la mise en oeuvre du protocole suivant :

- 15 Du PEG monohydroxylé (PEG monométhyléther ALDRICH Mn = 2.000 g/mol : 1.2 g) est séché sous vide poussé dans un réacteur de polymérisation raccordé à la rampe à vide.

100 ml de THF anhydre sont cryodistillés sur le polymère placé à - 70° C.

La température est alors remontée progressivement à 20° C pour permettre la solubilisation du polymère.

- 20 La juste quantité de dérivé organométallique (Diphénylhexyllithium (0.056 M dans le THF) : 10.7 ml) est alors ajoutée goutte à goutte par l'intermédiaire d'un septum dans le réacteur.

La solution se décolore presque instantanément et après l'ajout, la solution est jaune pâle et atteste de la présence d'anions d'alcoolates.

- 25 Après 3 heures de réaction, le MM 2.1.2 (3,7 g) fraîchement dégazé sous vide et dilué dans 10 ml de THF anhydre est ajouté rapidement dans le réacteur à température ambiante. Le milieu se décolore en quelques secondes.

- 30 Après 5 heures de polymérisation, le copolymère est terminé par ajout de 5 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est concentré puis le polymère est récupéré après précipitation dans l'éther, lavage à l'éther et séchage sous vide.

Exemple 3A : Préparation d'un copolymère à blocs selon l'invention par voie anionique

Un copolymère tribloc PMM 2.1.2-POE-PMM 2.1.2 a été obtenu par réamorçage d'un précurseur POE dihydroxylé de masse molaire prédéterminée, puis par réaction du dialcoolate obtenu sur le méthylidène malonate, par la mise en oeuvre d'un protocole analogue à celui de l'exemple 3.

Les réactifs suivants ont été utilisés :

Solvant : THF, 100 ml
POE dihydroxylé (Fluka) 2.000 g/mol : 2 g
Amorceur : diphénylhexyllithium (0,145M/THF) : 13,8 ml
MM 2.1.2 : 3 ml.

La quantité d'organolithien ajouté permet la métallation des deux extrémités hydroxylées du POE et de ce fait, l'amorçage puis la polymérisation de la séquence MM 2.1.2 de part et d'autre de la séquence hydrophile.

5 heures après l'ajout du MM 2.1.2, le copolymère est terminé par introduction de 5 ml de méthanol dans le milieu réactionnel. Après concentration de ce dernier, le copolymère est récupéré par réprecipitation dans l'éther.

La composition finale en MM 2.1.2 est de 81,6 % en masse dans le copolymère, soit une succession de 19 motifs MM 2.1.2, 45 motifs OE puis de nouveau 19 motifs MM 2.1.2.

Exemple 4 : Préparation d'un copolymère à blocs selon l'invention par réaction de couplage

Un copolymère à blocs selon l'invention a été obtenu par réaction de couplage entre un homopolymère oxyéthyléné fonctionnalisé en α par un groupement carboxy ($M_n = 5.000$ g/mol) et un homopolymère du MM 2.1.2 fonctionnalisé en α par un groupement hydroxy.

La terminaison OH de la séquence PMM 2.1.2 α hydroxy fonctionnalisée peut être obtenue :

- soit par la synthèse du polymère en milieu aqueux (voir Lescure F. et al ; Pharmaceutical Research, 11, 9, 1270-1276, 1994) ;

- soit par l'utilisation d'une solution aqueuse de soude comme amorceur de la polymérisation du MM 2.1.2 en milieu THF ou acétone.

5 Un équivalent de chacun des homopolymères est solubilisé dans du dichlorométhane ; on ajoute ensuite un équivalent de DCCI et 0,3 équivalent de DMAP en solution dans le dichlorométhane.

Après 10 heures de réaction à température ambiante, le trouble caractéristique de la dicyclohexylurée (DCHU) est éliminé par filtration.

10 Le mélange est ensuite lavé à l'acide (élimination de la DCHU résiduelle et de la DMAP) puis neutralisé avec une solution de carbonate de sodium.

Le copolymère s'obtient ensuite par précipitation dans l'eau, non solvant de la séquence majoritaire à savoir le PMM 2.1.2.

15 **Exemple 5 : Préparation d'un copolymère greffé selon l'invention par voie radicalaire**

Un copolymère greffé selon l'invention a été obtenu à partir des deux homopolymères suivants :

20

- PEG monométhylether ALDRICH ($M_n = 2.000$ g/mol) : 0,1 g
- PMM 2.1.2 ($M_n = 30.000$ g/mol) : 0.27 g

en suivant le protocole expérimental décrit ci-après.

25

Les deux homopolymères secs sont dissous dans le toluène.

Le mélange est dégazé sous azote et porté à 60°C.

Le catalyseur (sel de 1-hexanol, 2-ethyl, titanate (4+), Tyzor TOT (Du Pont)) dilué dans un peu de toluène est alors ajouté au milieu réactionnel.

30

La synthèse se poursuit pendant 12 heures à 60°C.

Le brut de réaction est ensuite concentré puis reprécipité dans l'eau pour séparer le copolymère et le PMM 2.1.2 non transésthérifié du PEG non fixé.

Exemple 6 : Préparation d'un copolymère greffé selon l'invention par voie radicalaire

Un copolymère greffé selon l'invention a été obtenu à partir des deux
5 produits suivants :

- PEG méthacrylate (macromonomère), $M_n = 2.000$ g/mol : 0.71 g
- MM 2.1.2 : 0.62 g

10 Dans un ballon tricol sont introduits les deux comonomères ainsi que le solvant (THF, 30 ml).

L'ensemble est chauffé à 40°C.

L'amorceur (percarbonate de cyclohexyle (1 % molaire par rapport au total des monomères engagés)) est ensuite introduit en solution dans du THF.

15 La synthèse se poursuit 18 heures à 40°C.

Le solvant de réaction est évaporé et le copolymère formé est encore en mélange avec une fraction de macromonomère résiduel.

L'obtention effective de copolymère peut être mise en évidence par la technique de chromatographie par perméation de gel et par la formation de
20 micelles en milieu aqueux.

Exemple 6A : Préparation d'un copolymère greffé selon l'invention par transestérification

25 Un copolymère à structure greffé PMM 2.1.2 - POE a été obtenu par transestérification d'un poly(oxyéthylène) monométhyléther sur les chaînes latérales esters d'un poly(méthylidène malonate) pré-synthétisé.

Les réactifs suivants ont été utilisés :

30

Solvant : THF, 150 ml

PMM 2.1.2 ($M_n = 30.000$ g/mol) : 2 g

Amorceur : diphénylhexyllithium (0,02M/THF) : 3,3 ml

POE monométhyléther $M_n = 2.000$ g/mol : 0,15 g

Le protocole suivant a été mis en oeuvre.

Le THF est fraîchement cryodistillé dans le réacteur de polymérisation à - 70°C.

5 Le diphenylhexyllithium est ensuite introduit et on laisse remonter la température à environ 15°C.

Le POE monométhyléther est alors ajouté. La décoloration de l'amorceur, rouge sombre au départ est immédiate.

10 Le PMM 2.1.2, synthétisé par voie anionique dans le THF à - 70°C et en utilisant également le diphenylhexyllithium comme amorceur est alors introduit dans le réacteur où se trouve l'alcoolate.

Après 3 heures de réaction, la polymérisation est stoppée par ajout de 1 ml de méthanol et le polymère est récupéré après évaporation sous vide du solvant de réaction.

15 **Exemple 7 : Utilisation des copolymères selon l'invention pour l'obtention de micelles dans l'eau**

20 Obtention de micelles dans l'eau après dialyse d'une solution de copolymères dans un mélange initial THF/MeOH/H₂O de composition 2/1/1 en volume.

Cet exemple a pour but de mettre en évidence les propriétés tensio-actives des copolymères POE-PMM 2.1.2 dans l'eau, par formation de micelles qui par elles-mêmes peuvent constituer des vecteurs de principe actif.

25 La dialyse est réalisée à travers une membrane (SPECTRA POR ref 132 638, porosité 1.000 Daltons) ne permettant qu'un échange de solvant mais évitant que le copolymère ne la traverse. La dialyse conduit à un enrichissement progressif en eau à l'intérieur du volume délimitée par la membrane.

30

La taille des micelles obtenues est donnée au tableau suivant :

Copolymères (*) nb unité OE/nb unité MM 212	Concentration de la solution dialysée (g/l)	Diamètre moyen en unité de poids (Dw) et déviation standard (SD) (exprimés en nm)
OE 84 -MM 13	3.5	Dw = 36.5 ± 0.4 SD = 7
OE 84 -MM 23	4.5	Dw = 40.6 ± 0.1 SD = 5
OE 114 -MM 13	4.0	Dw = 33.8 ± 1.4 SD = 12
OE 114 -MM 8	6.8	Dw = 80.2 ± 3.2 SD = 24

(*) : les copolymères sont obtenus selon le procédé décrit dans les exemples 1 et 2

OEx.MMy = copolymère possédant x motifs OE et y motifs MM 2.1.2

5

Exemple 8 : Utilisation des copolymères selon l'invention par la stabilisation d'une émulsion eau-dans-huile (E/H)

Des émulsions sont réalisées en ajoutant 1 ml d'eau dans une solution de
10 10 ml d'acétate d'éthyle contenant une quantité prédéterminée de copolymère.

Le mélange est émulsifié durant 5 minutes à l'aide d'un Ultra Turrax JANKE
& KUNKEL T25 à la vitesse de 13.000 tr/mn.

La stabilité des émulsions est évaluée visuellement et à l'aide d'un dispositif
optique de type TURBISCAN MA 1.000.

15 Un exemple de comparaison est réalisée en utilisant un polymère de type
PLURONIC®.

20

25

Les caractéristiques des émulsions sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Copolymères* étudiés	% POE massique	HLB selon GRIFFIN**	Durée de sédimentation de l'émulsion (heures)
PLURONIC F68 (ref)	80	16	24
OE 91 - MM 3	85.3	17	40
OE 114 - MM 10	68.5	14	50
OE 114 - MM 13	62.6	12.5	170
OE 84 - MM 13	55.3	11	400
OE 84 - MM 23	41.1	8	> 450

(**) : Relation empirique de GRIFFIN (1954) : $HLB = 20 \text{ (poids moléculaire des fonctions hydrophiles) / (poids moléculaire total)}$.

5 (*) : OEx.MMy = copolymère possédant x motifs OE et y motifs MM 2.1.2

Exemple 9 : Mesure de tension superficielle de solution aqueuse de copolymères PMM212-POE

10 Dans le but de vérifier le caractère tensioactif des copolymères synthétisés, des mesures de tension superficielle sont réalisées sur des solutions aqueuses de copolymères de concentration 10 g/l, obtenues par dissolution directe du copolymère dans l'eau. Les solutions sont laissées au repos 12 heures avant d'être étudiées.

15 Les mesures ont été réalisées à 20°C, à l'aide d'un appareil TENSIMAT® n3 (Prolabo) en utilisant une lame de platine

Solution	Tension superficielle (mN/m)
Eau pure	72
Pluronic F68	46
OE 114-MM 13*	44
OE 84-MM 13*	40
OE 84-MM 23*	41

(*) : nb unité OE/nb unité MM212. Les copolymères sont obtenus selon le procédé décrit dans les exemples 1 et 2.

Exemple 10

5 Des calculs d'énergies superficielles de films de copolymères, déposés sur une lame de verre, ont été effectués par mouillabilité (méthode de la goutte posée) avec un appareil NFT Communication (MONTTS, France), par mesure d'angle de contact θ de liquides (eau pure, Prolabo, éthylène glycol, formamide, glycérol, diiodométhane et le bromo-1-naphtalène, Sigma-Aldrich) de tension superficielle
10 connue.

Les résultats obtenus sont comparés à ceux d'un film de matériau hydrophobe, le PMM 2.1.2.

Matériau*	γ dispersive (γ^p)	γ polaire (γ^f)
PMM 2.1.2	39	4,5
OE 84 -MM 13	39	11
OE 114 -MM 10	41	13
OE 91 - MM 3	42	13

15 (*) : OEx-MMy : copolymère possédant x motifs OE et y motifs MM 2.1.2

Il peut être constaté que la composante de l'énergie superficielle caractéristique de l'hydrophilie, γ^f augmente avec le pourcentage en OE dans les différents copolymères.

20

Exemple 11

Dans le but de vérifier le caractère inhibiteur d'adsorption de biomolécules ou de cellules des copolymères selon l'invention des calculs d'énergie superficielle par mouillabilité (méthode de la goutte posée) avec un appareil NFT Communication (Mons, France) ont été réalisés sur des films secs de copolymères seuls et après avoir été mis en contact de solutions aqueuses de biomolécules (Chicken egg ovalbumine, Aldrich).

25

A chaque fois, une comparaison avec un matériau hydrophobe, le PMM 2.1.2 est réalisée :

Matériau*	Copolymères seuls		Copolymères en présence d'ovalbumine	
	γ dispersive (γ^D)	γ polaire (γ^P)	γ dispersive	γ polaire
PMM 2.1.2	39	4,5	40	15
OE 84 -MM 13	39	11	40	12
OE 114 -MM 10	41	13	42	10
OE 91 - MM 3	42	13	41	11

5 (*) : OEx-MMy : copolymère possédant x motifs OE et y motifs MM 2.1.2

On constate que l'augmentation du pourcentage d'oxyde d'éthylène diminue les variations des valeurs des composantes de l'énergie superficielle mesurée en présence et en absence d'ovalbumine. Le taux d'adsorption des biomolécules sur le film de copolymère est alors plus faible.

Exemple 12 : Utilisation des copolymères selon l'invention pour l'obtention de nanoparticules dans l'eau

15 Les propriétés tensioactives des copolymères selon l'invention sont ici mises à profit pour permettre la stabilisation de particules de PMM 2.1.2 hydrophobes de dimension nanométrique en milieu aqueux. Les nanoparticules sont obtenues par dispersion de 200 mg de polymère PMM 2.1.2 dissous dans 2 ml d'acétone dans un milieu aqueux (10 ml, eau distillé) contenant le copolymère POE-PMM 2.1.2

20 (36 % massique en MM 2.1.2) sous bonne agitation.

Les diamètres moyens des particules ont été déterminés à l'aide d'un appareillage Coultronics de type Coulter N4, à 20°C.

Les résultats obtenus sont les suivants :

% en PMM 2.1.2 - POE*	Diamètre moyen des particules (nm)
0,5	161 +/- 40
1	220 +/- 60
2	240 +/- 70

(*) : exprimé en g pour 100 ml de phase aqueuse

5

Ces résultats montrent que les copolymères conformes à l'invention présentent des propriétés tensioactives qui leur permettent de stabiliser une suspension de nanoparticules dans l'eau en l'absence de tout autre tensioactif ou colloïde protecteur.

10

Exemple 13A : Formulation de nanoparticules de PMM 2.1.2 stabilisées par un copolymère PMM 2.1.2 - POE selon l'invention chargées en cyclosporine A

15

Le protocole expérimental suivant a été mis en oeuvre :

Milieu de polymérisation : Eau osmosée pH 6.3 = 5 ml

Phase acétonique :
 -MM 2.1.2 = 50 mg
 -PMM 2.1.2-POE = 100 mg
 -Acétone = 1ml

20

Cyclosporine A : 5 mg de cyclosporine non radiomarquée (froide)/500 µl éthanol et cyclosporine A tritiée (4,4 µCi)

25

On disperse la phase acétonique dans l'eau sous agitation magnétique (1.000 tpm). 30 min après le début de la polymérisation, on ajoute le mélange

cyclosporine A froide/cyclosporine A chaude (radiomarquée). La durée de la polymérisation est de 18 heures.

Le diamètre moyen des particules mesuré au moyen d'un appareil Nanosizer (Coultronics, France) est de 206 nm +/- 41 nm (moyenne de 3 mesures).

5 La détermination du taux de fixation de la cyclosporine A est réalisée de la manière suivante :

- Méthode : comptage en scintillation liquide (Compteur Beckman LS 6000 TA).

10 - Liquide de scintillation : Ultima Gold* (Packard).

- Ultracentrifugation de 1 ml de la suspension à 140.000 g pendant 45 min.

- Mesure de la radioactivité dans 200 µl de surnageant et 200 µl de suspension totale.

15 Le taux de fixation de la cyclosporine A ainsi mesuré correspondant au pourcentage de principe actif retrouvé dans les nanoparticules par rapport à la quantité initialement introduite est de 50 % +/- 3 %.

20 **Exemple 13B : Formulation de nanoparticules de PMM 2.1.2 stabilisées par un copolymère PMM 2.1.2 - POE selon l'invention chargées en doxorubicine**

Le protocole expérimental suivant a été mis en oeuvre :

25 Milieu de polymérisation : Eau osmosée pH 6.3 = 5 ml
doxorubicine = 4 mg

Phase acétonique :
-MM 2.1.2 = 50 mg
-PMM 2.1.2-POE = 100 mg
30 -Acétone = 1ml

On dissout de la doxorubicine dans l'eau. Ensuite, on disperse la phase acétonique dans la phase aqueuse sous agitation magnétique (1.000 tpm). La durée de la polymérisation est de 18 heures.

Le diamètre moyen des particules mesuré au moyen d'un appareil Nanosizer (Coultronics, France) est de 179 nm +/- 28 nm (moyenne de 3 mesures).

La détermination du taux d'encapsulation de la doxorubicine est réalisée de la manière suivante :

5

- Méthode : HPLC ; colonne C18 ; Phase mobile : Méthanol / Acétate d'éthyle / Acide acétique : 70 : 28,7 : 1,3.

- Ultracentrifugation de 1 ml de la suspension à 140.000 g pendant 45 min.

10 - Détermination de la concentration en doxorubicine dans la suspension totale et dans le surnageant.

Le taux d'encapsulation de la doxorubicine ainsi mesuré correspondant au pourcentage de principe actif retrouvé dans les nanoparticules par rapport à la quantité initialement introduite est de 43 %.

15

Exemple 13C : Formulation de nanoparticules de PMM 2.1.2 stabilisées par un copolymère PMM 2.1.2 - POE selon l'invention chargées en conjugué Peptide V3/Ovalbumine

20 Le protocole expérimental suivant a été mis en oeuvre :

Milieu de polymérisation : Eau osmosée pH 6.3 = 5 ml
Peptide V3/Ovalbumine = 1,15 mg et 0,6 mg
respectivement

25

Phase acétonique : -MM 2.1.2 = 50 mg
-PMM 2.1.2-POE = 100 mg
-Acétone = 1ml

30 Le conjugué Peptide V3/Ovalbumine est reçu sous forme de suspension aqueuse dans du PBS à la concentration de 2,3 mg de peptide et 1,2 mg d'ovalbumine par ml de suspension. La concentration du conjugué dans la suspension de nanoparticules est donc de 0,23 mg de peptide V3 et 0,12 mg d'ovalbumine par ml.

On additionne la phase acétonique dans la phase aqueuse sous agitation magnétique (1.000 tpm). La durée de la polymérisation est de 18 heures.

Le diamètre moyen des particules mesuré au moyen d'un appareil Nanosizer (Coultronics, France) est de 161 nm +/- 19 nm (moyenne de 3 mesures).

5 La détermination du taux d'encapsulation du conjugué Peptide V3/Ovalbumine est réalisée de la manière suivante :

- Méthode : HPLC en gradient sur colonne C18 après dégradation des nanoparticules et analyse des acides aminés. Phase mobile A : CH_3COONa 0,05M
10 pH 5,1 ; Phase mobile B : Acétonitrile/Eau (60:40) ; Détecteur UV : $\lambda = 254$ nm.

- Ultracentrifugation de 1 ml de la suspension à 140.000 g pendant 45 min.

- HPLC sur le résidu de dégradation de la suspension totale et du surnageant.

15 Le taux d'encapsulation du conjugué Peptide V3/Ovalbumine ainsi mesuré correspondant au pourcentage de principe actif retrouvé dans les nanoparticules par rapport à la quantité initialement introduite est de 48 % +/- 3 %.

Conclusion générale

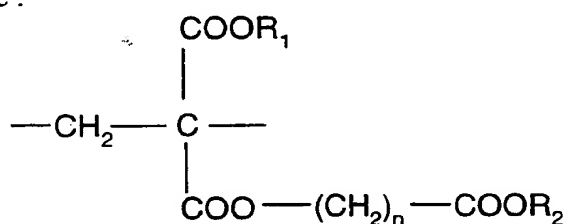
20 Les nanoparticules de PMM 2.1.2 peuvent ainsi être obtenues dans de l'eau osmosée pH 6,3, stabilisée par au minimum 2 % de copolymère PMM 2.1.2 - POE. Dans ces conditions opératoires, les principes actifs testés que sont la cyclosporine A, la doxorubicine et le conjugué peptide V3/Ovalbumine ont pu être encapsulés.

25

REVENDICATIONS

1. Copolymères biocompatibles du type comportant au moins une séquence présentant un caractère hydrophile et au moins une séquence présentant un caractère hydrophobe, caractérisés en ce que ladite séquence à caractère hydrophobe est formée :

- soit d'un homopolymère constitué d'unités récurrentes répondant à la formule générale (I) suivante :



10

dans laquelle :

- R_1 représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe $(\text{CH}_2)_m\text{---COOR}_3$, dans lequel m est un nombre entier compris entre 1 et 5 et R_3 représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- R_2 représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; et
- n est un nombre entier compris entre 1 et 5 ;
- soit d'un copolymère statistique constitué d'unités récurrentes différentes répondant à la formule (I) telle que définie précédemment ;
- soit enfin d'un copolymère statistique majoritairement constitué d'unités répondant à la formule (I) telle que définie précédemment.

20

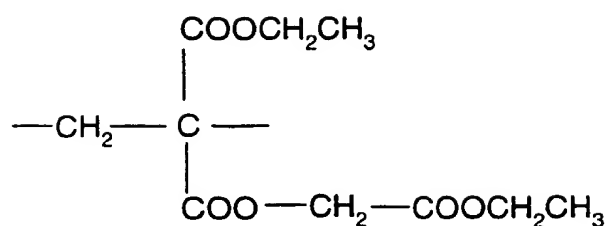
2. Copolymères selon la revendication 1, caractérisés en ce que la séquence à caractère hydrophobe précitée est constituée d'unités récurrentes répondant à la formule générale (I) précitée dans laquelle :

- R_1 représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- R_2 représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; et
- n est un nombre égal à 1.

25

3. Copolymères selon la revendication 1, caractérisés en ce que la séquence à caractère hydrophobe précitée est constituée d'unités récurrentes répondant à la formule :

30



4. Copolymères selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la séquence à caractère hydrophile précitée est choisie parmi un
 5 poly(oxyéthylène), un poly(alcoolvinylique), une poly(vinylpyrrolidone), un poly(N-2 hydroxypropyl méthacrylamide), un poly(hydroxyéthylméthacrylate), un poly(amino acide) hydrophile tel qu'une polylysine, un polysaccharide.

5. Copolymères selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils présentent une structure à blocs, de préférence di-blocs ou tri-blocs, ou une
 10 structure greffée.

6. Copolymères selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils présentent une teneur pondérale en séquence à caractère hydrophobe comprise entre 5 et 95 %, de préférence entre 10 et 90 %.

7. Copolymères selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que
 15 la masse molaire totale des séquences à caractère hydrophobe est comprise entre 1.000 et 80.000 g/mol, et de préférence entre 1.000 et 50.000 g/mol.

8. Utilisation des copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation de systèmes micellaires, d'émulsions, pour la préparation ou la stabilisation de nano particules, ou pour l'encapsulation de substances
 20 actives.

9. Utilisation des copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 comme agents de traitement de surface de matériaux ou de biomatériaux en particulier pour conférer par ancrage desdits copolymères un caractère hydrophile aux surfaces traitées.

25 10. Utilisation des copolymères selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 comme agents de traitement de surface de matériaux ou de biomatériaux susceptibles d'entrer en contact avec des tissus animaux, des cellules ou des biomolécules, en particulier pour minimiser l'adhésion interfaciale avec lesdits tissus animaux, cellules ou biomolécules.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C08F287/00 C08F297/02 C08F283/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C08F C08G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 25954 A (SCHERING AG ;ALBAYRAK CELAL (DE); ROESSLING GEORG (DE)) 29 August 1996 -----	1-10
A	EP 0 583 955 A (JAPAN RES DEV CORP) 23 February 1994 cited in the application -----	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 1999

Date of mailing of the international search report

06/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friederich, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00185

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9625954	A	29-08-1996	DE 19508049 A	12-09-1996
			CA 2213615 A	29-08-1996
			EP 0804250 A	05-11-1997
			JP 11500435 T	12-01-1999
EP 0583955	A	23-02-1994	JP 2777530 B	16-07-1998
			JP 6107565 A	19-04-1994
			AU 668967 B	23-05-1996
			AU 4452393 A	10-03-1994
			CA 2104045 A,C	15-02-1994
			KR 9609407 B	19-07-1996
			US 5449513 A	12-09-1995
			US 5510103 A	23-04-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No

PCT/FR 99/00185

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C08F287/00 C08F297/02 C08F283/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C08F C08G

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 25954 A (SCHERING AG ;ALBAYRAK CELAL (DE); ROESSLING GEORG (DE)) 29 août 1996 -----	1-10
A	EP 0 583 955 A (JAPAN RES DEV CORP) 23 février 1994 cité dans la demande -----	1-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 avril 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/05/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Friederich, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der e internationale No

PCT/FR 99/00185

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9625954 A	29-08-1996	DE 19508049 A	12-09-1996
		CA 2213615 A	29-08-1996
		EP 0804250 A	05-11-1997
		JP 11500435 T	12-01-1999
EP 0583955 A	23-02-1994	JP 2777530 B	16-07-1998
		JP 6107565 A	19-04-1994
		AU 668967 B	23-05-1996
		AU 4452393 A	10-03-1994
		CA 2104045 A, C	15-02-1994
		KR 9609407 B	19-07-1996
		US 5449513 A	12-09-1995
		US 5510103 A	23-04-1994